

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

PCT
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<p>(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61M 15/00, A61K 9/20, A61J 3/10</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/14490</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. Juli 1994 (07.07.94)</p>
---	------------------	---

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP93/01158**

(22) Internationales Anmeldedatum: **11. Mai 1993 (11.05.93)**

(30) Prioritätsdaten:
P 42 43 649.4 23. Dezember 1992 (23.12.92) DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: **HUGEMANN, Bernhard**
[DE/DE]; Heinrich Seliger-Strasse 49, D-60528 Frankfurt
am Main (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BURGSCHAT, Hans,**
G. [DE/DE]; Alfred Nobel Strasse 2, D-55124 Mainz-
Gonsenheim (DE). **HEIDE, Helmut** [DE/DE]; am
Hohenstein 14, D-65779 Kelkheim (DE). **PABST, Joachim**
[DE/DE]; Rossberggring 107, D-6107 Reinheim (DE).

(74) Anwalt: **ROESNER, Werner, P.;** Geierfeld 45, D-65812 Bad
Soden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BB, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP,
KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD,
SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK,
ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: **COMPACTED DRUG BODY FOR USE IN THE MECHANICAL GENERATION OF INHALABLE ACTIVE-SUBSTANCE PARTICLES**

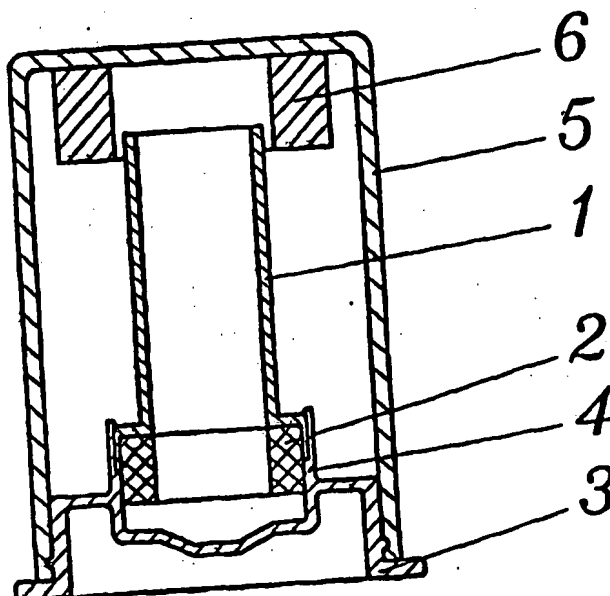
(54) Bezeichnung: **VERFESTIGTER ARZNEISTOFFVORRAT FÜR DIE MECHANISCHE ERZEUGUNG INHALIERBARER WIRK-STOFFPARTIKEL**

(57) Abstract

The invention concerns a compacted drug body with an isotropic solid structure, the compacted body being produced by isostatic compression.

(57) Zusammenfassung

Verfestigter Arzneistoffvorrat mit einem isotropen Feststoffgefüge, der durch isostatisches Pressen hergestellt ist.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Verinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Gambia	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisien	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Verungte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

BeschreibungVerfestigter Arzneistoffvorrat für die mechanische
Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel

Die Erfindung betrifft einen verfestigten Arzneistoffvorrat in Form eines Festkörpers, von dem mittels mechanischer Werkzeuge, wie z.B. einer Stirnfräse, Wirkstoffpartikel abgearbeitet und durch Inhalation in den Atemtrakt gesaugt werden.

Aus der europäischen Patentanmeldung 0407 028 A 2 ist ein Inhalator bekannt, bei dem das Medikament als sogenannter "compacted body" im Inhalator angeordnet ist. Unter "compacted body" wird hierbei ein Medikament verstanden, das aus losem Pulver so weitgehend zusammengepreßt wird, daß die Wirkstoffpartikel bis zum Abrieb zusammenhalten. Als Preßdrücke werden in der Anmeldung genannt 1×10^4 bis $15 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$ und 30×10^4 bis $150 \times 10^4 \text{ Nm}^{-2}$. Bei derartigen Drücken ist der Pulverpreßling trotz der Kompaktierung hoch porös und gasdurchlässig. Der Hinweis in der Anmeldung, daß der "compacted body" bei relativ niedrigem Druck aus mikronisiertem Wirkstoff hergestellt wird, bedeutet, daß die abzuarbeitenden Wirkstoffpartikel eine mikronisierte Struktur beibehalten. Derartig feine Pulver stellen nun bekanntlich physikochemisch hochaktive Phasenzustände dar, die im Hinblick auf die Inhalationsanwendung folgende negative Eigenschaften besitzen:

- Mikronisierte Pulver neigen nahezu augenblicklich zur Agglomeration und bilden dann größere Partikelverbünde, die nicht mehr inhalierbar sind bzw. die Dosiereinrichtungen garnicht erst in reproduzierbarer Weise verlassen können.
- Mikronisierte Pulver können sich bei der Lagerung und

beim Transport entmischen. Dies bezieht sich insbesondere auf Pulvergemenge unterschiedlicher Substanzen.

- Bedingt durch die sehr große spezifische Oberfläche sind mikronisierte Pulver chemisch sehr aktiv und neigen zur Lagerinstabilität (Wasseraufnahme, Oxidation und dgl.)

Aufgrund dieser Eigenschaften sind Inhalatorsysteme, die auf der Verwendung loser bzw. leicht kompakter mikronisierter Ausgangsstoffe beruhen, in ihrer Funktion hinsichtlich Dosiergenauigkeit, Arzneistoffsicherheit, Bedienungsweise und Langzeitstabilität unbefriedigend.

Durch die DE-OS 40 27 390 ist ein Inhalator bekannt, bei dem die medizinische Substanz in verfestigter Tablettenform vorhanden ist und die Wirkstoffpartikel mittels einer Bürste abgearbeitet werden. An technischen Daten über die Verfestigung ist lediglich erwähnt, daß die Ausgangsgröße für das kompaktierte Pulver $< 10 \mu\text{m}$ ist. Dies bedeutet, daß es sich auch hier um mikronisierte Pulver mit den oben aufgeführten Nachteilen handelt.

Aufgabe der Erfindung ist ein verfestigter Arzneistoffvorrat für die mechanische Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel, welcher die erwähnten Nachteile vermeidet.

Gemäß der Erfindung wird vorgeschlagen, daß der Arzneistoffvorrat ein isotropes Feststoffgefüge aufweist. Hierunter wird verstanden, daß in einem monolithischen Festkörper die Bindefestigkeit von Korn zu Korn in der gleichen Größenordnung liegt wie die spezifische Eigenfestigkeit der gefügebildenden Bestandteile. Hierbei ist die Festigkeit, Dichte und Zusammensetzung des Festkörpers homogen.

Der erfindungsgemäße feste und homogene Aufbau des Arzneistoffvorrates erlaubt eine definierte und damit eine

in der Dosierung reproduzierbare Abarbeitung von Wirkstoffpartikelmengen. Lose eingebundene Partikelverbünde und Agglomerate können nicht entstehen.

Der verfestigte Arzneimittelvorrat kann in beliebiger Form hergestellt werden. Bevorzugt ist dieser als dickwandiger Ringkörper ausgebildet. Diese geometrische Gestaltung des Arzneistoffvorrats weist folgende Vorteile auf:

Der innere Hohlraum des Ringes kann als Anfang des Inhalationsrohres benutzt werden, so daß die Wirkstoffpartikel unmittelbar nach ihrer Generierung in das Inhalationsrohr eintreten können. Tote Strömungszonen werden hierdurch vermieden. Bei einem Ring kann die Wandstärke so gewählt werden, daß die Unterschiede der Geschwindigkeiten des Abarbeitungselementes am inneren und äußeren Ringdurchmesser in bezug auf die Gesamtfläche zu vernachlässigen sind. Bekanntlich wäre die Geschwindigkeit im Zentrum eines Vollkörpers Null. Dies würde zu einem undefinierten Abtrag vom Wirkstoffkörper und damit undefinierter Partikelgenerierung führen.

Der erfindungsgemäße Arzneistoffvorrat kann aus reinen Arzneistoffen allein oder Arzneistoff-Trägerstoff-Kombinationen hergestellt werden, die sich als Aerosole inhalieren und zur Behandlung bestimmter Krankheiten einsetzen lassen.

Durch die Vorteile der neuen erfindungsgemäßen Arzneistoffzubereitung werden die Therapiemöglichkeiten erheblich erweitert. Neben den heute bekannten und etablierten Therapiemöglichkeiten der Atemwegserkrankungen, wie z.B. Asthma, werden durch die erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung nicht nur die etablierten Arzneimittel sondern auch weitere, bisher nicht über die

Atemwege applizierbare Wirkstoffe inhalierbar. Es sind dies insbesondere:

- Atemwegstherapeutika
 - z.B. aus der Gruppe der Betamimetika: Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin u.a. sowie deren pharmakologisch aktive Enantiomere
 - aus der Gruppe der Anticholinergika: Ipratopiumbromid u.a.
 - aus der Gruppe der Steroide: Budesonid, R-Budesonid, Beclamtason, Fluticason u.a.
 - aus der Gruppe der Antiallergika: Dinatriumchromoglycat, Ketotifen u.a.
 - aus der Gruppe der PAF-Antagonisten: Gingkolide, WEB-2086 u.a.
- Sonstige Atemwegstherapeutika wie z.B. Amilorid, Furosemid, Kalium-Kanal-Aktivatoren, Leukotrien-Inhibitoren und Bradikinin-Antagonisten
- Peptidhormone
- Insulin, Calcitonin, Desmopressin u.a.
- Arzneistoffe zur Suchtbekämpfung
- Nicotin, Methadon, Levomethadon u.a.
- Narkoanalgetica/Neuroleptanalgetica
- Buprenorphin, Dehydrocodein, Fentanyl u.a.
- Alkaloide
- z.B. Scopolamin u.a.
- Chemotherapeutika
- z.B. Pentamidin u.a.

Diese Wirkstoffe können in Pulverform allein oder in homogener Verteilung mit wirkungsneutralen Zusatzstoffen gemischt werden, die für eine Inhalationsapplikation geeignet sind. Durch Verwendung von diesen Zusatzstoffen sind folgende Funktionen vorbestimmbar:

- 5 -

- Verdünnung hochwirksamer Arzneistoffe
- Anpassung der spezifischen mechanischen Abtragungseigenschaften des Wirkstoffkörpers gegenüber dem Abtragungselement des Inhalators
- Trägerstoffe zur Anpassung der Verarbeitungseigenschaften der Wirkstoff/Trägerstoff-Kombination an die Herstellungstechnik.

Als wirkungsneutrale Trägerstoffe kommen derzeit z.B. Laktose, Glukose, Mannit, Kochsalz und Mischungen aus diesen in Frage, die sich zur Einstellung bestimmter Verarbeitungs- und Abriebeigenschaften sowie zur Verdünnung der Wirkstoffe in den Abriebpartikeln als vorteilhaft erwiesen haben.

Erfindungsgemäß werden verfestigte Arzneistoffvorräte mit einem isotropen Feststoffgefüge aus schüttfähigen pharmazeutischen Zubereitungen, vorzugsweise Granulaten, durch isostatisches Pressen bei Drücken zwischen 50 und 500 Megapascal hergestellt. Unter isostatischem Pressen wird die allseitige gleichmäßige Druckübertragung auf das Schüttgut verstanden. Hierzu werden beispielsweise entsprechend geformte elastische Matrizen verwendet, die mittels hydraulischem Druck zu dem gewünschten Körper verformt werden. Hierbei entsteht ein homogenes, gleichförmig dichtes und texturloses Gefüge, welches die Anforderungen an Arzneistoffvorräte in Inhalatoren in optimaler Weise erfüllt.

In Weiterbildung der Erfindung wird zur Herstellung isotroper verfestigter Arzneistoffvorräte Spritzgießen plastifizierter Massen, Schmelzverfahren, Druckguß und dergleichen angewandt.

Die Beständigkeit der erfindungsgemäßen Zubereitungsform gegenüber chemischer Alterung, Feuchtigkeitsaufnahme und sonstigen Veränderungen (Lagerstabilität)

ist eine weitere vorteilhafte Eigenschaft. Durch die Reduzierung der aktiven Oberfläche infolge der erfindungsgemäßen Kompaktierung der Ausgangsstoffe wird eine erhebliche Verbesserung der Lagerstabilität erreicht.

In den Zeichnungen ist die Erfindung näher beschrieben:

Fig. 1 zeigt im Schnitt die erfindungsgemäße Verpackungseinheit des Arzneistoffvorrates,

Fig. 2 zeigt eine Originalmeßkurve der Partikelverteilung des nicht mikronisierten Ausgangspulvers zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Ringtablette,

Fig. 3 zeigt eine entsprechende Meßkurve der generierten Mikropartikel aus einer erfindungsgemäß hergestellten Ringtablette aus diesem Pulver (Fig.2).

Besonders bei empfindlichen Wirkstoffen, wie zum Beispiel stark hygroskopischen Substanzen, wird die notwendige Lagerstabilität durch eine entsprechende Verpackung des Arzneistoffvorrates 2 (Fig. 1) unterstützt. Der erfindungsgemäße Arzneistoffvorrat 2 wird in ein Inhalationsrohr 1 eingesetzt und zusammen mit dem Inhalationsrohr beim Auswechseln des verbrauchten Wirkstoffkörpers ausgetauscht. Der Arzneistoffvorrat und das Inhalationsrohr sind zusammen in einem Behälter untergebracht, der gleichzeitig als Verschlusskappe für den Inhalator dient.

Im oberen Teil der Verschlusskappe 5 befindet sich ein luftdurchlässiger Behälter 6, in dem sich ein Trockenmittel befindet, welches den Arzneimittelvorrat in Form der Ringtablette 2 zuverlässig vor Feuchtigkeitsaufnahme schützt. Da die Verschlusskappe 5 beim Austausch des Inhalationsrohres 1 und des Arzneistoffvor-

rats gleichzeitig als Verschlusskappe eines Aerosolgenerators dient, verbleibt das Trocknungsmittel 6 über die gesamte Verbrauchsperiode beim Arzneistoffvorrat und wird erst nach dessen Verbrauch durch eine neue Einheit aus Inhalationsrohr 1, Arzneistoffvorrat 2, Verschlusskappe 5 und Trocknungsmittel 6 ersetzt. Eine vor mechanischer und chemischer Zerstörung sichere Verwahrung des Arzneistoff-Formkörpers in der erfindungsgemäßen Verpackungseinheit wird gemäß Fig. 1 durch ein Sockelelement 3 komplettiert in welches das Inhalationsrohr 1 mittels einer "Snap-In-Vorrichtung" 4 eingerastet wird. Ein hermetischer Verschluss der gesamten Verpackung wird durch eine zweite "Snap-In-Vorrichtung" zwischen Sockelelement 3 und Verschlusskappe 5 erreicht.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Arzneistoffzubereitung hinsichtlich einer reproduzierbaren Generierung lungengängiger Feinpartikel wird durch die Figuren 2 und 3 dokumentiert. Es handelt sich in beiden Fällen um originale Schreiberdiagramme der Partikelgrößenverteilung nach den Volumenanteilen und zwar in Fig. 2 der nicht mikronisierten Ausgangsmischung aus 25% Salbutamol und 75% Laktose. In Fig. 3 wird die Partikelgrößenverteilung des mechanisch generierten Aerosols aus einer erfindungsgemäß hergestellten Ringtablette aus dieser Mischung dargestellt, die nach einer besonders vorteilhaften Herstellungsart durch isostatisches Pressen bei 250 MPa homogen verdichtet wurde.

Wie aus Fig. 2 ersichtlich ist, erstreckt sich die Partikelverteilung der Ausgangsmischung über einen sehr großen Bereich zwischen 0 bis über 200 μm Partikel- bzw Granulatdurchmesser. Im eigentlichen lungengängigen Bereich zwischen 0,5 bis ca. 10 μm sind in diesem Aus-

gangsmaterial nur sehr geringe Anteile vertreten. In Fig. 3 ist die Partikelverteilung nach der mechanischen Aerosolgenerierung aus einer Ringtablette dargestellt, die aus der oben erwähnten Ausgangsmischung hergestellt wurde. Wie ersichtlich, befinden sich in diesem Spektrum ausschließlich inhalierbare, lungengängige Partikel im Bereich von 0,5 bis 7,5 μ m, wobei Gesamtmengen - je nach Arzneistoff - zwischen ca 10 bis 5000 Mikrogramm einstellbar sind.

Patentansprüche

1. Verfestigter Arzneistoffvorrat für die mechanische Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel, dadurch gekennzeichnet, daß dieser ein isotropes Feststoffgefüge aufweist.
2. Arzneistoffvorrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß dieser als dickwandiger Ringkörper ausgebildet ist.
3. Arzneistoffvorrat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß dieser mindestens eine der folgenden pharmazeutischen Wirkstoffgruppen aufweist:

Atemwegstherapeutika

aus der Gruppe der Betamimetika, wie Fenoterol, Salbutamol, Salmeterol

Terbutalin sowie deren pharmakologisch aktive Enantiomere,

aus der Gruppe der Anticholinergika, wie Ipratropiumbromid

aus der Gruppe der Steroide, wie Budesonid, R-Budesonid, Beclometason, Fluticason

aus der Gruppe der Antiallergika, wie Dinatriumchromoglycat, Ketodifen

aus der Gruppe der PAF-Antagonisten, wie Gingkolide, WEB-2086

sowie die Therapeutika Amilorid, Furosemid, Kalium-Kanak-Aktivatoren, Leukotrien-Inhibitoren und Bradykinin-Antagonisten.

Peptidhormone

wie Insulin, Calcitonin, Desmopressin

Arzneistoffe zur Suchtbekämpfung

wie Nicotin, Methadon, Levomethadon

ERSATZBLATT

Narkoanalgetica/Neuroleptanalgetika
wie Buprenorphin, Dehydrocodein
Alkaloide
wie Scopolamin
Chemotherapeutika
wie Pentamidin

4. Arzneistoffvorrat nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe mit wirkungsneutralen Trägerstoffen, wie Laktose, Glukose, Mannit oder Kochsalz kombiniert sind.
5. Verfahren zum Herstellen von verfestigten Arzneistoffvorräten mit einem isotropen Feststoffgefüge, dadurch gekennzeichnet, daß diese aus Arzneistoffzubereitungen durch isostatisches Pressen, vorzugsweise bei Drücken im Bereich zwischen 50 und 500 Megapascal, hergestellt werden.
6. Verfahren zum Herstellen von verfestigten Arzneistoffvorräten mit einem isotropen Feststoffgefüge, dadurch gekennzeichnet, daß diese aus Arzneimittelzubereitungen durch Spritzgießen plastifizierter Massen hergestellt werden.
7. Verfahren zum Herstellen von verfestigten Arzneistoffvorräten mit einem isotropen Feststoffgefüge, dadurch gekennzeichnet, daß diese aus Arzneimittelzubereitungen im Schmelzverfahren hergestellt werden.
8. Verfahren zum Herstellen von verfestigten Arzneistoffvorräten mit einem isotropen Feststoffgefüge, dadurch gekennzeichnet, daß diese aus Arzneimittelzubereitungen durch Druckguß hergestellt werden.

ERSATZBLATT

9. Arzneistoffvorrat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß dieser in einer in einem Inhalator einsetzbaren Halterung enthalten ist.
10. Arzneistoffvorrat nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß dieser mit der Halterung in einem licht-, luft- und feuchtigkeitsgeschützten Behältnis bevorratet ist.
11. Arzneistoffvorrat nach Anspruch 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Behältnis Teil der Verschlusskappe des Inhalators ist.

1/2

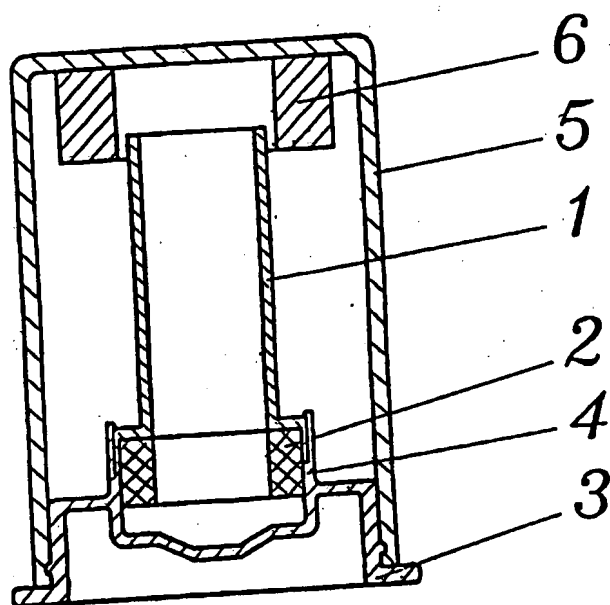
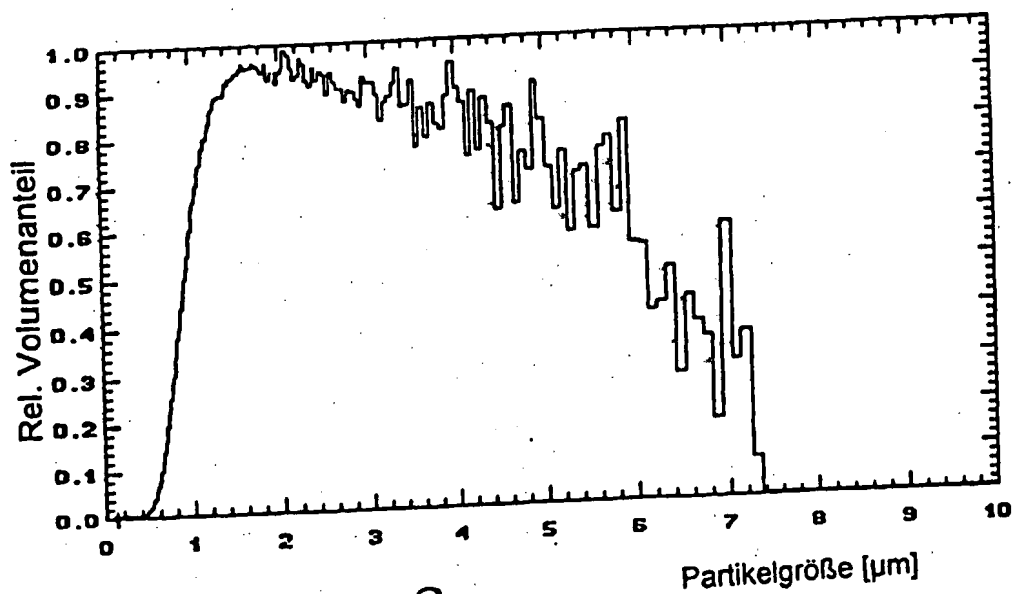
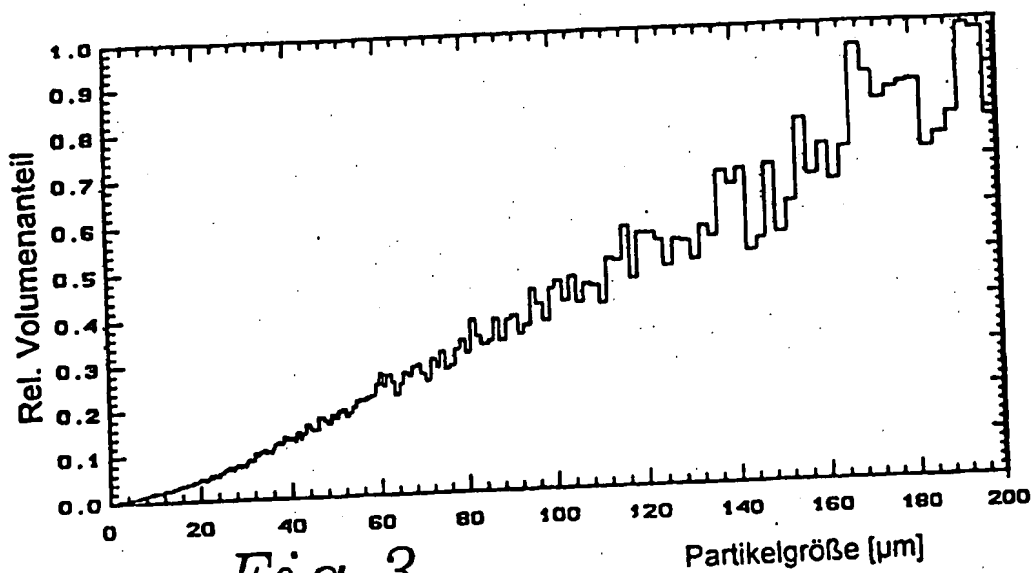


Fig. 1

ERSATZBLATT

2/2

*Fig. 2**Fig. 3*

ERSATZBLATT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl. 5 A61M15/00; A61K9/20; A61J3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 A61M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 407 028 (FISONS PLC) 9 January 1991 cited in the application see column 2, line 12 - column 3, line 20	1,3,4
A	--- SUCKER H 'Pharmazeutische Technologie' 1978, G THIEME VERLAG, STUTTGART see page 303, column 2, line 18 - line 40	5
A	--- P LIST 'Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis' 1971, SPRINGER VERLAG, BERLIN Direct pressing of medicaments see page 709 --- -/-	5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 September 1993 (07.09.93)

Date of mailing of the international search report

14 September 1993 (14.09.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01158

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP, A, 0 358 105 (BASF AG) 14 March 1990 see the whole document -----</p>	3, 4, 6

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9301158
SA 75231

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 07/09/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0407028	09-01-91	CA-A-	2017883	30-11-90
		JP-A-	3018376	25-01-91
		US-A-	5176132	05-01-93
<hr/>				
EP-A-0358105	14-03-90	DE-A-	3830353	15-03-90
		JP-A-	2107260	19-04-90
		US-A-	5073379	17-12-91
<hr/>				

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 358 105 (BASF AG) 14. März 1990 siehe das ganze Dokument -----	3,4,6

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9301158
SA 75231

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

07/09/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0407028	09-01-91	CA-A- 2017883	30-11-90
		JP-A- 3018376	25-01-91
		US-A- 5176132	05-01-93

EP-A-0358105	14-03-90	DE-A- 3830353	15-03-90
		JP-A- 2107260	19-04-90
		US-A- 5073379	17-12-91

EPO FORM P0013

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82